

Zkušenosti s prognostickým markerem GDF-15 v kardiologické ambulanci

■ **MUDr. Antonín Novák**, Kardiologická ambulance, EUC Klinika, Ústí nad Labem

GDF-15 (Growth Differentiation Factor-15) je biomarker, který je schopen přispět k odhadu klinického stadia nemoci, ale i průběhu jeho dalšího vývoje. Dokonce v počátečních fázích onemocnění. Protein GDF-15 je stresem indukovaný cytokin, jehož hodnota je výsledkem patofyziologických dějů kardiovaskulárního onemocnění a přidružených komor-bidit. Hladina GDF-15 tedy podává informaci o aktuální celkové kondici nemocného organismu. Jde o protein orgá-nově nespecifický. Cenná je jeho nezávislost na ostatních, v praxi již používaných biomarkerech. GDF-15 může být přínosem v rutinní klinické praxi pro časnou stratifikaci rizikovějších pacientů, která pak vede k eskalaci léčby, a tím zlepšení prognózy pacientů. Role tohoto markeru není v běžné praxi zatím etablována, nicméně řada mezinárodních odborných doporučení již tento biomarker zmiňuje v kontextu prognostikace. V následujícím článku hodnotíme naše první zkušenosti u pacientů v kardiologické ambulanci. V kardiologii indikujeme odběr dle metodiky plátců, 4x ročně s frekvencí 1x denně u diagnóz fibrilace síní I 48.0, akutní koronární syndrom I 21.0, nestabilní angina pectoris I 20.0 a srdeční selhání I 50.0. Proto rozebereme možnosti použití u těchto diagnóz s dokumentací na ilustrativních kazuisti-kách. GDF-15 v běžné ambulanci může být výzvou pro „přemýšlivé“ lékaře, řečeno s určitou nadsázkou.

ÚVOD

GDF-15 je protein, který patří do cytoki-nové skupiny transformujícího růstového faktoru β (TGF- β). Funkce GDF-15 spočívá ve specifické regulaci metabolismu zánětu, reparace a růstu buněk, i v řízení apo-ptózy.¹ Hladiny GDF-15 stoupají při zánětu, hypoxii nebo poškození tkáně a také při remodelaci myokardu.² U pacientů s ische-mickou chorobou srdeční, akutními koro-nárními syndromy a srdečním selháním hladiny GDF-15 stoupají se závažností kardiovaskulárního onemocnění. Tato role GDF-15 jako prognostického biomarkeru je v literatuře bohatě popsána.^{3,4}

Medián hodnot koncentrací GDF-15 v plazmě u zdravé dospělé populace je 762 pg/ml (25.–75. percentil, 600–959 pg/ml).⁵

GDF-15 A FIBRILACE SÍNÍ, DIAGNÓZA I 48 A JINÉ ARYTMIE

Prognostickou „sílu“ GDF-15 ukazu-jeme na Obr. č. 1 u 56leté pacientky s několik dní trvající A-V bloádou 2. stupně, průměrnou tepovou frek-vencí kolem 38 za minutu a dušností při normální chůzi. Léčená hypertonička

s hypercholesterolémií a mírným abúzem alkoholu. GDF-15 výrazně zvýšen, 7 672 pg/ml, odebrán v den diagnózy A-V blokády v ambulanci.

Původní skórovací systémy pro stratifikaci tromboembolie a krvácení u fibrilace síní jsou zatíženy určitou nepřesností. Nové skórovací systémy pro stanovení rizika krvácivých komplikací u fibrilace síní vy-užívají ke kalkulaci jako vstupní parame-try i biomarkery. ABC-bleeding skóre (z angličtiny Age, Biomarker, Clinical his-tory) zahrnuje kromě věku a anamnézy také biomarkery GDF-15, hs Troponin a hemoglobin.

V budoucnu lze předpokládat, že se stár-nutím populace a zvyšující se prevalencí fibrilace síní a dostupností nonkumari-nových antikoagulancií v podobě gene-rik, předepisovaných praktickými lékaři, vznikne tlak na „jemnější“ stanovení rizika nejen tromboembolie, ale i rizika krvácení u antikoagulovaných pacientů. V tomto ohledu může být praktické rozšíření indi-kace GDF-15 přínosné.

Jeden náš pacient, 56 let, měl v anam-néze 1x dokumentovaný paroxysmus rychlé fibrilace síní při veřejném vystou-pení jako zpěvák, při kontrole za tři roky byl asymptomatický s normálními hodno-tami NT-proBNP (49 pg/ml) i GDF-15 (403 pg/ml). Jiný pacient, 59 let,

Muž 59 let
podezření na srdeční selhání
vyšetřeno NT-proBNP a GDF-15

Subjektivně: 2 měsíce progredující námahová dušnost, stenokardie 0
Exkuřák, suspektní abúzus alkoholu
Objektivně: krevní tlak normální

EKG: blokáda levého Tawarova raménka neznámého stáří
Základní laboratoř: normální
ECHO: EF 40 %, hraniční velikost levé komory
RTG srdce a plic: negativní
Plicní vyšetření: negativní
Koronografie: odmítl

› Obr. 2

Zjištěná hodnota NT-proBNP relativně nízká
(pro diagnózu srdečního selhání)
146 pg/ml (NT-proBNP)
Zjištěno ale vyšší **GDF-15: 812 pg/ml**
(norma pro tento věk 400-700 pg/ml)
Nasazená léčba:
bisoprolol 5, sacubitril-valsartan 49/51
Abstinence alkoholu je sporná
95 pg/ml (NT-proBNP) – pokles o 40 % při léčbě
Bude odebráno kontrolní vyšetření GDF-15

hostinský, s perzistující fibrilací síní, po plastice mitrální chlopně pro prolaps, dosahoval u GDF-15 hodnoty 1 373 pg/ml. Další pacientka, 66letá, anxiózní, svědo-mitá, po katetrizační ablaci fibrilace síní, s občasnými paroxysmy síňových extra-systol, má hodnotu GDF-15 pod 400 pg/ml, tedy normální. Tato hodnota „zklidňuje“ její anxiету. Další pacientka 71 let, dřívější abusérka alkoholu, nyní abstnuje, s normální ejekční frakcí dle echokardiografie, s farmakologickou verzí symptomatické tachyfibrilace síní po několika týdenním užívání amiodaronu, má hladinu GDF-15 zvýšenou na 1 460 pg/ml. Byla u ní indikována dlou-hodobá antikoagulační léčba dabigatra-nem. Určitě jiný náhled bychom na tuto pacientku měli, pokud by měla GDF-15 normální, jako předchozí pacientka.

GDF-15 A AKUTNÍ KORONÁRNÍ SYNDROM, DIAGNÓZA I 20.0 A I 21.0

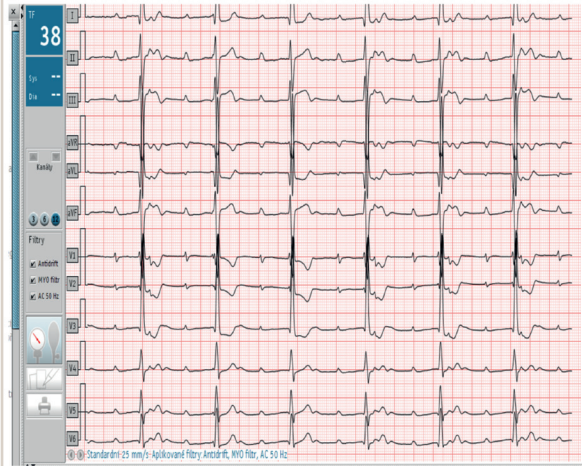
Pacienti s hodnotou GDF-15 vyšší než 1 800 pg/ml mají horší prognózu u akut-ních koronárních syndromů non-STEMI. Je u nich indikována časná intervence, takový pacient z tohoto postupu profi-tuje. U pacienta s non-STEMI s hodnotou GDF-15 pod 1 200 pg/ml je prognóza pří-znivější. V praxi může stanovení GDF-15 pomoci pro časnou indikaci k dPCI (direktní perkutánní koronární intervence), když se rozhodujeme o dal-ším postupu dle klinického obrazu, změn EKG, hodnot troponinu a eventuálně echokardiografického vyšetření, pokud je dostupné. Ve sporných případech,

kdy dochází někdy k „licitaci“ mezi indi-kujícím lékařem ve spádové nemocnici a katetrizujícím lékařem v kardiovaskulár-ním centru, podpoří vyšší hodnota GDF-15 nad 1200 pg/ml a jistě nad 1800 pg/ml urychlený transport do kar-diocentra. Jako cut-off hodnota GDF-15 pro pacienty s akutním koronárním syn-dromem non-STEMI je stanovena hod-nota 1 200 pg/ml. V naší ambulanci jsme u jednoho 68letého pacienta s anamnézou 2 dny trvajících stenokardií, který se „chybně“ akutně dostavil na kontrolu do ambu-lance, diagnostikovali akutní koronární syndrom non-STEMI pomocí positivity troponinu. Odhalili jsme novou poruchu kinetiky přední stěny na echokardiografii, kdy hodnota GDF-15 byla 1 579 pg/ml.

Jiná, 73letá pacientka se stejnou anam-nézou a diagnózou AKS non-STEMI v naší ambulanci měla naměřenu hodnotu GDF-15 ve výši 1 885 pg/ml a NT-proBNP 1 120 pg/ml a byla odeslána k úspěšné dPCI levé přední koronární tepny. Za 2 měsíce při kontrole, kdy byla klinicky stabilní, byly hladiny GDF-15 ještě vyšší než před výkonem (2 300 pg/ml), ale NT-proBNP se normalizovalo na 101 pg/ml a na echokardiografii byla znatelná jen malá porucha kinetiky hrotu. Šlo o naši známou, inteligentní, ale laxně k léčbě přistupující pacientku. Proto byla v kontextu s touto dynamikou hladin GDF-15 důrazně poučena o nutnosti uží-vání medikace po implantaci lékového stentu, užívání duální antiagregační léčby a hypolipidemické terapie. Zajímavé je, jak vyčislení prognózy pomocí hodnoty GDF-15 bylo najednou srozumitelné a jak ochotně tato pacientka přijala rady, prostě „vzala si je k svému nemocnému srdci“. Kdybychom ji uklidnili jen normali-zací hodnoty NT-proBNP, mohla při svém naturelu podcenit pravidelné užívání doporučené léčby.

GDF-15 je tedy v literatuře velmi dobře popsán. Jen stručně některé zajímavé údaje ohledně akutních koronárních syn-dromů. Zvýšení sérových koncentrací GDF-15 je negativním prediktorem mor-tality u nemocných s akutním koronárním syndromem s ST elevacemi (STEMI) i bez ST elevací (non-STEMI).^{6,7,8}

Žena 54 let
3 dny dušná při normální chůzi
hodnota GDF-15: 7 672 pg/ml (ohrožena na životě!)

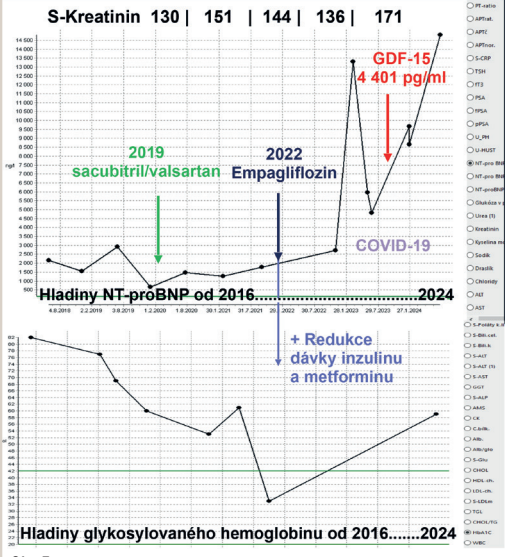


Standard 25 mm/s Applikováno: HARRY, Anticorr, 100 Hz, AC 50 Hz

Rodinná anamnéza: matka i babička kardiostimulátor
Osobní anamnéza: arteriální hypertenze, léky perindopril, amlodipin 5 mg, rosuvastatin 20 mg
Subjektivně: 3 dny dušná při normální chůzi
Diagnóza: AV blok II. stupně, bradykardie
Hodnota GDF-15: 7 672 pg/ml !!
Implantován trvalý kardiostimulátor dvoudutinový

› Obr. 1

Muž 76 let
ischemická kardiomyopatie, EF 25 %
zhoršení srdečního selhání po COVID-19 v 2023!



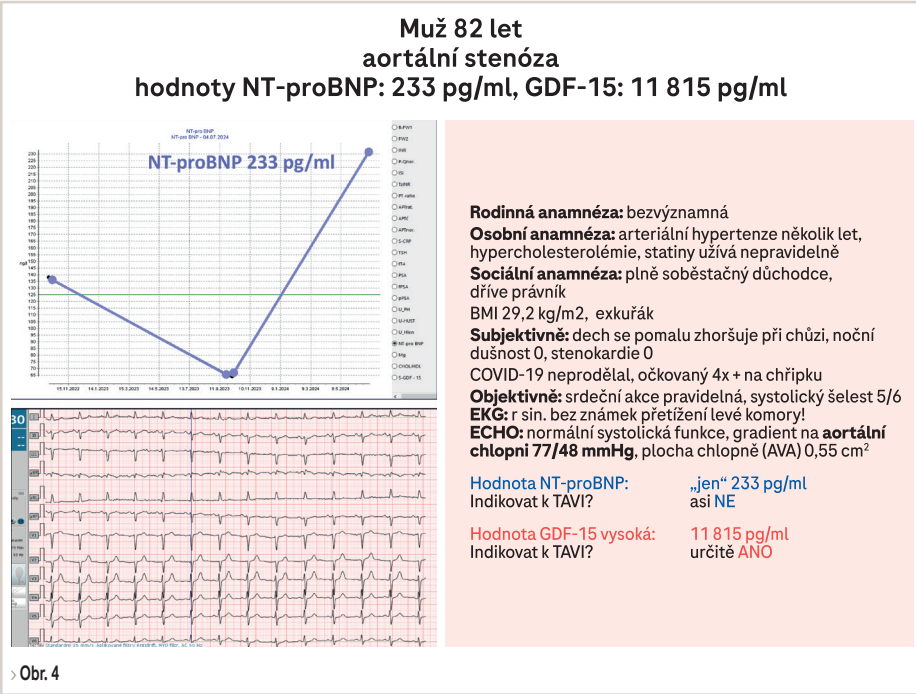
Hladiny NT-proBNP od 2016.....2024

Hladiny glykosylovaného hemoglobinu od 2016.....2024

2019 sacubitril/valsartan
2022 Empagliflozin
COVID-19
GDF-15 4 401 pg/ml
+ Redukce dávek inzulinu a metforminu

Covid prodělal 2023!! Očkován je 4x
Terapie:
Novorapid 12-12-12j
Toujeo 0-0-0-40
Metformin 500 mg retard 2x1
Anopyrin 100 mg 1-0-0,
Bisoprolol 5 mg 1/2-0-0
Sacubitril/valsartan 24/26 1-0-1 od 2019
Furosemid 125 mg ½-0-0 aktuálně
Empagliflozin 10 mg od 2022
Spironolacton 25 vysazen 2021 (hyperkalemie)
Rosuvastatin 20 mg
Ezetimib 10 mg
2024:
Hodnota GDF-15: 4 401 pg/ml
Prokázán deficit železa
Jak dále? ABCDE?
A - Substituce železa intravenózně (Ferinject)
B - Upgrade na ICD na BIV Neindikován
C - MitraClip Neindikován
D - Revaskularizace Neindikován
E - Další možnosti farmakoterapie Vyčerpány

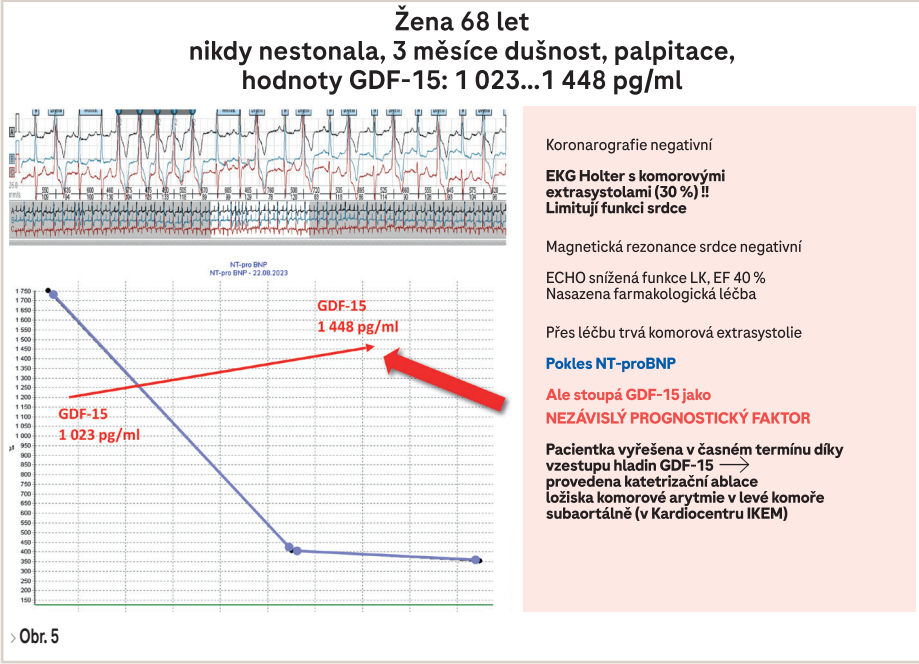
› Obr. 3



Údaje o mortalitním významu GDF-15 u STEMI vycházejí už z trombolytických studií (ASSENT-2 a ASSENT-plus), tedy studií staršího data. Další údaje jsou k dispozici u pacientů s non-STEMI. Ve studii PLATO (srovnání clopidogrelu a ticagreloru u nemocných s non-STEMI) se ukázalo, že vyšší hladiny GDF-15 predikují rozvoj kardiovaskulárních komplikací, a současně, že význam léčby ticagrelorem se zvyšuje s hladinou GDF-15.⁶ Vstupní hladiny GDF-15 dále identifikují ty nemocné s non-STEMI, kteří nejvíce profitují z časné intervenční léčby.⁷ Vysoké hladiny cirkulujícího GDF-15 jsou dále spojeny s rizikem rozvoje srdečního selhání a spolu s dalšími faktory ukazují na zvýšené riziko 6měsíční mortality (GRACE skóre).^{8,9} Všechna tato data potvrzuje analýza vzorků pacientů ve studii MERLIN-TIMI 36.¹⁴ Hladiny GDF-15 přispívají k predikci celkové mortality, kardiovaskulární mortality, kombinace kardiovaskulární mortality a reinfarktů v jednoročním sledování. Testovány byly jak samotné hladiny GDF-15, tak i adjustované na klinické, demografické i laboratorní parametry (NT-proBNP a hladiny hs Troponinu T). Dle posledních doporučení pro léčbu pacientů s non-STEMI jsou nové biomarkery, včetně GDF-15, považovány stále za pomocné ukazatele.¹⁰

GDF-15 A SRDEČNÍ SELHÁNÍ, DIAGNÓZA I 50.0

Vzestup hladin GDF-15 nastává jak u nemocných se srdečním selháním se sníženou (HFrEF), tak i zachovalou ejekční frakcí levé komory (HFpEF). Dokonce bez ohledu na přítomnost fibrilace síní. Zde se liší od markeru NT-proBNP, který na tuto změnu srdečního rytmu citlivě reaguje obvykle řádivým vzestupem.¹¹ Hladiny GDF-15 lze interpretovat také jako výsledek delší doby trvání srdečního selhání. Koncentrace cirkulujícího GDF-15 odpovídají závažnosti srdečního selhání a predikují klinický průběh onemocnění! Byla



potvrzena korelace mezi funkční třídou NYHA a hladinami GDF-15. Vyšší hladina GDF-15 je spojena s celkovou mortalitou.¹² Tyto výsledky potvrdila i subanalýza známé studie PARADIGM-HF, která testovala léčbu sacubitril-valsartan oproti enalaprilu u HFrEF.¹³ Prognostický význam má nejen vstupní hodnota GDF-15, ale i dynamika hladin ve smyslu progresu.

Zmiňujeme proto na závěr čtyři zajímavé kazuistiky pacientů se srdečním selháním.

59letý muž, exkuřák, s chronickou bronchitidou. Dva měsíce trvající zhoršení náma-hové dušnosti, v noci kašel. NT-proBNP jen lehce zvýšené nad normu 125 pg/ml, EKG rytmus sinusový, blok levého Tawarova raménka, EF 38 % vypočtená dle echokardiografie, funkce ledvin normální dle CKP-EPI (vzorec pro odhad glomerulární filtrace). K zjištěné hodnotě NT-proBNP nabrán také GDF-15, zjištěna mírně zvýšená hodnota 812 pg/ml. To vedlo k rozhodnutí přidat k malé dávce betablokátoru i střední dávku sacubitril/valsartan. Subjektivně úleva. Koronarografií pacient odmítl. U pacienta pravděpodobný abúzus alkoholu, dodržování abstinence sporné. Při léčbě došlo k poklesu NT-proBNP o 40 % (Obr. č. 2).

76letý muž, letitý diabetik na inzulínu, s ischemickou kardiomyopatií, ejekční frakcí 35 %, opakované intervence v povodí pravé koronární tepny, kardiostimulátor ICD od roku 2016 (ICD – implantabilní

kardioverter-defibrilátor, přístroj sloužící k detekci a přerušení život ohrožujících arytmií). Od roku 2019 po přidání sacubitril/valsartan do komplexní farmakologické léčby srdečního selhání je stabilní, nastal významný pokles NT-proBNP až k 500 pg/ml. V roce 2023 progresu výrazné únavy a dušnosti omezující běžné aktivity po infekci COVID-19. K odpovídajícímu vzestupu hodnot NT-proBNP doplňujeme vyšetření hladin GDF-15, které jsou vysoké 4 401 pg/ml. Z dalších léčebných možností není možné indikovat MitraClip na základě echokardiografických parametrů (MitraClip – mitrální svorka, která je určena k rekonstrukci nesprávně fungující mitrální chlopně), ani rozšíření stimulační kardiostimulátoru ICD na biventrikulární, na základě známých koronarografií není indikace k revaskularizaci. Laboratorně potvrzen deficit železa, pacient proto indikován k infuzní léčbě přípravkem Ferinject. Nastává dočasné subjektivní zlepšení (Obr. č. 3).

Na Obr. č. 4 prezentujeme pacienta 82letého, dispenzarizovaného pro aortální stenózu. Na poslední ambulantní kontrole je oligosymptomatický (menší počet příznaků, než je obvyklé). Jen na cílený dotaz udává zadýchávání při rychlejší chůzi. Současně dochází k mírnému zvýšení NT-proBNP, ale hodnoty jsou pod 300 pg/ml, tedy nesplňuje úhradová kritéria pro indikaci gliflozinu. Při echokardiografickém vyšetření zjištěn na aortální kalcifikované stenóze střední gradient kolem 48 mm Hg, výborná systolická funkce levé komory. Na základě těchto skutečností by byl dále indikován konzervativní postup. Odebrána ale krev na vyšetření GDF-15 a zjištěna překvapivě významně vysoká hodnota 11 815 pg/ml (jasně nejvyšší hodnota z našeho souboru). Na základě této hodnoty došlo ke změně rozhodnutí a pacient byl indikován ke komplexnímu invazivnímu vyšetření před TAVI (TAVI – katetrizační implantace aortální chlopně). Pozor, u tohoto pacienta indikujeme odběr GDF-15 pod diagnózou I 50.0 (vyšší NT-proBNP nad 125 pg/ml), nelze indikovat pod diagnózou I 35.0 (aortální stenóza).

Na Obr. č. 5 zmiňujeme poslední pacientku. 68letá kuřačka, non-abuzérka alkoholu, přichází na akutní vyšetření pro palpitace na hrudi (pocit bušení srdce) a progredující

dušnost. Na EKG Holteru určeném pro 24hodinové monitorování srdeční činnosti vidíme velmi četné monotopní komorové extrasystoly, morfologicky vycházející z levé komory, v repetitivní vazbě (opakující se), dále kuplety, triplety, které svou četností alterují funkci levé komory. Ejekční frakce (EF) dosahuje 35 %. Negativní výsledky koronarografie i magnetické rezonance srdce. Nasazená léčba, zahrnující sacubitril/valsartan, gliflozin a betablokátor, přináší subjektivně mírné zlepšení, dále nastává příznivý pokles NT-proBNP. Nicméně zjištěna dynamická progresu GDF-15 na hodnotu 1 448 pg/ml. Proto je pacientka indikována v časném termínu ke katetrizační ablací komorové arytmie, kdy zjištěno ložisko v levé komoře subaortálně (provedeno v Kardiocentru IKEM). Poté je pacientka asymptomatická.

ZÁVĚR

V dnešní době, kdy s věkem přibývá polymorbidních pacientů a lékař má jen vymezený čas na vyšetření, nutně vzniká určitá poptávka po nezávislém prognostickém markeru, který by doplnil známé a specifické kardiologické markery a urychlil stratifikaci rizikovosti pacienta. K tomu má nejbližší biomarker GDF-15. Je znám více než tři desetiletí a kvalitně odborně zdokumentován v literatuře. V kardiologii můžeme s jeho pomocí urychlit indikaci k intervenční léčbě u akutních koronárních syndromů, u pacientů s fibrilací síní „zjemnit“ určení rizikovosti krvácivých komplikací antikoagulační léčby a u pacientů se srdečním selháním časné optimalizovat farmakologickou i intervenční léčbu. V nemocnici i v ambulanci. To, že marker GDF-15 zatím není součástí hlavních algoritmů odborných doporučení, neznamená, že by si nezasloužil naši pozornost.

Reference:
1. Zimmers TA, Jin X, Hsiao EC, et al. Shock. 2005; 23(6): 543-548.
2. Kempf T, Horn-Wichmann R, Brabant G, et al. Clin Chem. 2007; 53(2): 284-291.
3. Bonaca MP, Moraw DA, Braunwald E, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011; 31(1): 203-210.
4. Wollert KC, Kempf T. Curr Heart Fail Rep. 2012; 9(4): 337-345.
5. Havránek Š, Marek J. Vnitřní Lék 2021; 67: 11-14.
6. Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A, et al. Circulation. 2014; 129(3): 293-303.
7. Wallentin L, Lindholm L, Armstrong E, et al. Lancet. 2016; 388(10054): 1903-1911.
8. Wollert KC, Kempf T, Peter T, et al. Circulation. 2007; 115(8): 962-971.
9. Widera C, Pencina MJ, Bobadilla M, et al. Clin Chem. 2013; 59(10): 1497-1505.
10. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. Eur Heart J. 2020.
11. Santema BT, Chan MMY, Tromp J, et al. Clin Res Cardiol. 2020; 109(3): 331-338.
12. Sharma A, Stevens SR, Lucas J, et al. JACC Heart Fail. 2017; 5(10): 724-734.
13. Bouabdallaoui N, Claggett B, Zile MR, et al. Eur J Heart Fail. 2018; 20(12): 1701-1709.
14. Silverman MG, et al. Circulation, 2017, 136 | added to CENTRAL: 31.



MUDr. Antonín Novák

Absolvent 1. lékařské fakulty v Praze (1985). Následovaly dvě atestace z vnitřního lékařství (1988 a 1993) a poté atestace z kardiologie (1997). Téhož roku obdržel funkční licenci pro jícnovou echokardiografii. V letech 1986–2003 sekundárním lékařem na I. interní klinice ILF v Ústí nad Labem. V letech 2003–2012 zástupcem primáře Kardiologické kliniky Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem; oddělení neinvazivní kardiologie. V období 2013 až 2016 primářem Interního oddělení v Nemocnici Děčín. Od roku 2017 pracuje v Kardiologické ambulanci EUC Kliniky Ústí nad Labem a zároveň slouží na JIP v Děčíně, Rumburku a České Lípě. Zajímá se především o jícnovou a kontrastní echokardiografii, i z pohledu záchranné služby, a o problematiku srdečního selhání. Je investigátorem studií Finesse, Remedy, Recover I-II, Resonate, Relax-AHF. Hovoří rusky, německy, anglicky, španělsky. Přednáší na tuzemských i zahraničních kongresech.